

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Professor Dr. med. K. Vosschulte)

**Experimentelle Untersuchungen
zur Ischämie-Toleranz der Kadaverleber**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans-Jörg Sauer
aus Treysa

Gießen 1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Professor Dr. med. K. Vosschulte)

**Experimentelle Untersuchungen
zur Ischämie-Toleranz der Kadaverleber**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans-Jörg Sauer
aus Treysa

Gießen 1970



Dekan: Prof. Dr. H. G. Lasch

Referent: Priv.-Doz. Dr. A. Bikfalvi

Korreferent: Prof. Dr. C. -F. Rothauge

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
I Einleitung	1
II Material und Methodik	2
III Ergebnisse	7
1. Makroskopische Beobachtungen	7
2. Flow und Perfusionsdruck	9
3. Temperaturmessungen	9
4. Histologische Befunde	9
A. Vor der Perfusion	9
B. Nach der Perfusion	11
5. PH-Messungen	11
6. Gallefluß und Farbstoffausscheidung	12
7. Laboruntersuchungen	12
IV Diskussion	15
Zusammenfassung	25
Literaturverzeichnis	26

E i n l e i t u n g :

Die Transplantation der Leber gehört heute zu den bereits klinisch angewandten Verfahren (5, 20, 39). Die Bereitstellung einer Leber für Transplantationszwecke ist jedoch stets mit dem Tode des Spenders verbunden; denn die Funktion dieses unpaaren Organes kann durch keine Maßnahme auf die Dauer ersetzt werden. Demnach ist es also unmöglich, sich, wie bei der Niere, eines lebenden Spenders zu bedienen: eine Leber kann nur einem Toten entnommen werden.

Beim Hirntoten mit intaktem Kreislauf ist die Entnahme des Organes Leber unter idealen Bedingungen möglich. Beim Tode nach irreversiblen Herzstillstand wird jedem weiteren Vorgehen eine zeitliche Grenze gesetzt: Überbrückende Maßnahmen wie die künstliche Beatmung, die Aufrechterhaltung eines Restkreislaufes durch Herzmassage bzw. Anschluß einer Herz-Lungen-Maschine und der eigentliche operative Akt, zumindest bis zur Abstopfung der Stoffwechselvorgänge durch hypotherme Durchspülung, müssen innerhalb der Ischämie-Toleranz der Leber liegen. Hierüber angestellte Untersuchungen wurden meist an temporär ischämisch geschädigten Lebern durchgeführt. Über die Überlebenszeit des Organs nach definitiv eingetretenem Kreislaufstillstand liegen bisher nur sehr wenige Untersuchungen vor.

Wir haben es uns daher zur Aufgabe gestellt, die Ischämie-Toleranz der Kadaver-Leber einer experimentellen Prüfung zu unterziehen und in dieser Arbeit über unsere Ergebnisse zu berichten.

Material und Methodik

Als Versuchstiere wurden 33 Bastard-Kaninchen beiderlei Geschlechts verwendet; ihr Körpergewicht schwankte zwischen 2500 und 4000 Gramm. Die Tiere wurden in Gemeinschaftsboxen (zwei bis vier Tiere pro Box) gehalten und mit einem Standard-Trockenfutter sowie mit Wasser ernährt. Ein besonderer Diätplan wurde nicht eingehalten. In Neurolept-Analgesie (38) und nach Gabe von 1 ml Liquemin (Heparin "Roche") wurden die Tiere in Rückenlage auf einem Operationstisch fixiert; die Bauchhaare wurden rasiert. Danach wurden Fe-Constatan-Thermosonden oesophageal, rektal, intraabdominal und intrahepatisch eingeführt, bzw. eingestochen und an diesen Meßpunkten synchron die Körpertemperatur mit dem fortlaufend schreibenden Gerät POTENTIALUX II der Firma Hartmann und Braun (Frankfurt/M.) bis zur Leberentnahme registriert. Gleichzeitig wurde die Raumtemperatur mitgemessen. Wir ermittelten die Meßfehlerbreite der einzelnen Thermosonden, indem wir sie einmal parallel der Temperatur des schmelzenden Eises, zum anderen der von 40° C. warmem Wasser aussetzten. Die Absolutwerte wurden mit einem Präzisionsthermometer von 1/10 Grad Meßgenauigkeit festgestellt. Als größte Meßfehlerbreite wurde 1° C. ermittelt.

Die Tötung der Tiere erfolgte durch anoxischen Herzstillstand nach intravenöser Injektion von 1 ml Succinyl-Bischoilin (Succinyl - "Asta").

Als Kriterium des eingetretenen Todes dienten die maximale Erweiterung der Pupillen sowie die palpatorisch nicht mehr nachweisbare Herzaktion. Der Zeitraum zwischen Succinyl-Injektion, Pupillen-Erweiterung und Herzstillstand wurde mit der Stoppuhr gemessen.

In fünf Versuchen erprobten wir dann die Technik der Leberentnahme, wobei wir ein bereits für das Kaninchen mitgeteiltes Verfahren (38) für unsere Zwecke modifizierten:

1. Mediane Laparotomie von der Symphyse bis zum Xiphoid
2. Präparation, Kanülierung und Abtrennung des Ductus choledochus dicht am Duodenum
3. Präparation und Kanülierung der Vena cava inferior unterhalb der Einmündungsstelle der Nierenvenen
4. Freilegen der Vena portae zwischen Leberhilus und Vena mesenterica superior
5. Unterbindung und Durchtrennung der Vena coronaria ventriculi sowie der Vena lienalis zwischen doppelten Ligaturen
6. Einführen eines Katheters in die nunmehr vollständig mobilisierte Pfortader und Abklemmen derselben nach distal hin
7. Über den Pfortaderkatheter wurde die Leber mit $+4^{\circ}$ bis $+9^{\circ}$ C. kalter heparinisierten Ringerlösung blutleer gespült und die ersten 200 bis 250 ml des retrograd aus dem Cavakatheter ausgetretenen Eigenblutes des Tieres zum Zwecke der späteren Perfusion aufgefangen. Weiterhin austretendes Blut und Spülflüssigkeit wurden verworfen.

Wir benutzten zur Kanülierung des Ductus choledochus Polyäthylenkatheter von 1,7 mm Durchmesser innen, 2,0 mm Durchmesser außen, für die Vena cava und Pfortader solche von 4 mm Durchmesser innen und 6 mm Durchmesser außen.

Während der 10 bis 12 Minuten dauernden Leberspülung wurde das kleine Netz zwischen zwei Massenligaturen und damit zugleich die Arteria hepatica propria unterbunden und durchtrennt, das Zwerchfell entlang dem Rippenbogen abgeschnitten, der Oesophagus durchtrennt und die Leber nach Durchtrennung der Pfortader distal des eingebundenen

Katheters sowie der infrahepatischen und thorakalen Vena cava inferior aus dem Organismus entnommen. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Thermo-sonde aus der Leber entfernt. Der Ductus cysticus wurde ligiert.

Die Leber spülten wir so lange weiter bis die aus den Cavastümpfen austretende Flüssigkeit weitgehend frei von Blutbeimengungen war.

In 22 Hauptversuchen wurde die Leber Ischämiephasen von 15, 20, 25, 30, 35, 40, 60, 120 und 180 Minuten unterworfen. Es wurden Doppelversuche durchgeführt und die Ischämiezeiten von 30 Minuten und 40 Minuten in Vierfachversuchen kontrolliert. Der Kadaver wurde ca. 10 Minuten vor Ablauf der obengenannten Manifestationszeiten eröffnet, die Leber nach der beschriebenen Technik herauspräpariert und in einer eigens hierfür konstruierten Perfusionsanlage (38) mit dem verdünnten Eigenblut des Tieres in Normothermie (38°C.) durchströmt. Die Perfusionsanlage (in Abbildung 1 schematisch wiedergegeben) besteht aus einem Scheibenoxygenerator, einer Rollenpumpe, einem Wärmeaustauscher, einem über der Leber angebrachten Blutreservoir, einer Blasen-falle (Tropfkammer eines Einmal-Bluttransfusionsgerätes), sowie einer thermoregulierbaren Perfusionskammer, in der die Leber auf einem Kunststoffsieb ruht. Als Verbindungsmaterialien dienten Schläuche aus Polyäthylen bzw. Tygon. Der Perfusionsdruck wurde kurz vor der Leberpforte mittels eines Statham-Elementes gemessen, der Flow anhand der Strahldicke bzw. Tropfenzahl in der Blasen-falle geschätzt.

Die Perfusionszeit setzten wir willkürlich auf zwei Stunden fest. Von dem Blut wurde in 18 Versuchen jeweils vor Beginn und nach Ende der Perfusion eine Probe entnommen und darin Harnstoff, Bilirubin, alkalische Phosphatase, saure Phosphatase, SGOT und SGPT bestimmt. Ebenso wurde der Leber vor und nach der Perfusion eine Probeexcision entnommen, in Lillie-Formalin fixiert, teils zu Gefrier-, teils zu Paraffinschnitten von 10 μ Dicke aufgearbeitet und mit Hämatoxylin - Eosin bzw. Sudanschwarz B gefärbt.

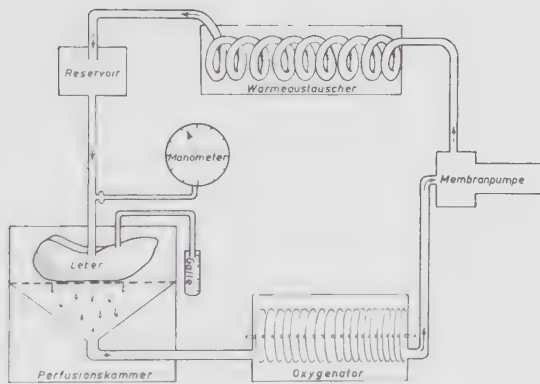


Abb. 1 Schematische Darstellung der Perfusionsanlage.

Der PH-Wert wurde zu Versuchsbeginn, nach einer Stunde Perfusionszeit, sowie am Ende des Versuches nach der Astrup-Mikromethode gemessen und - wenn nötig - mit 12 % Natrium-Bikarbonat korrigiert. Bestimmt wurde nur der aktuelle PH-Wert. Als Kriterien der erhaltenen Leberfunktion dienten der Nachweis des Galleflusses, sowie die Ausscheidung eines lebergängigen Farbstoffes (Azorubin S) durch die Galle ; zur Ergänzung wurden der Ausfall der Laboruntersuchungen, sowie die Befunde der lichtmikroskopischen Untersuchungen herangezogen. Als Kontrolle dienten zwei Versuche, bei denen die Leber innerhalb einer Ischämiephase unter fünf Minuten entnommen und zwei Stunden normotherm perfundiert wurde. Ebenso wie bei den Hauptversuchen wurden auch hier sowohl histologische als auch Laboruntersuchungen durchgeführt.

Zur gesonderten Prüfung des Einflusses der Hypothermie wurden zwei weitere Lebern bei einer Ischämiephase unter fünf Minuten entnommen, für zwei Stunden im Kälteschrank bei Temperaturen um $+ 4^{\circ}\text{C}$. gelagert und anschließend ebenfalls für zwei Stunden normotherm perfundiert. Laboruntersuchungen wurden hier nicht durchgeführt.

Als weitere Kontrollen wurde in drei Versuchen nur das Blut ohne Einschaltung einer Leber für vier Stunden in der Perfusionsanlage umgewälzt und danach die oben angegebenen Laboruntersuchungen durchgeführt.

E r g e b n i s s e :

1. Makroskopische Beobachtungen

Die makroskopische Anatomie der Kaninchenleber unterscheidet sich von der menschlichen dadurch, daß die einzelnen Lappen schärfer voneinander abgetrennt sind. Wir folgen in der Nomenklatur der Einteilung von JUNG (18) und unterscheiden einen Lobus dexter, Lobus sinister medialis, Lobus sinister lateralis, Lobus quadratus, Lobus caudatus und Processus papilliformis. (Abbildung 2)

Nach erfolgter Spülung weist die Leber ein helles lehmähnliches Colorit auf. Nach Beginn der Perfusion nimmt die Leber in etwa fünf Minuten wieder ihre rötlich-braune Farbe wie in vivo an. Auffallend ist, daß die Randpartien der Lappen schlechter durchblutet werden als die zentralen Abschnitte, und daß die einzelnen Lappen unterschiedlich gut mit Blut versorgt werden; am besten durchblutet erschienen stets der Lobus caudatus und der Processus papilliformis.

Nach kurzen Ischämiephasen (15 bis 25 Minuten) war zu Ende der Perfusion das äußere Aussehen der Leber das gleiche wie bei den Kontrollversuchen: Farbe und Konsistenz entsprachen fast denen des Organs in situ. Nach längeren Ischämiephasen (30 bis 180 Minuten) erschienen die Lebern zunehmend geschwollen und waren von körnig-teigiger Konsistenz; von der Schnittfläche ließ sich reichlich Flüssigkeit abstreichen. Besonders nach langen Ischämiezeiten (60 bis 180 Minuten) zeigten sich auf der Leberoberfläche gegen Ende der Perfusion vereinzelt düster-rote, linsens- bis pfenniggroße Bezirke, die in ihrem Aussehen an Infarkte erinnerten.

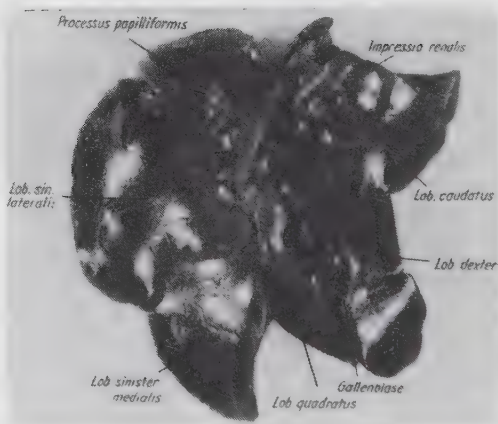


Abb. 2 Leber eines Kaninchens, Visceralansicht.
 Aus Grundlagen für die Zucht und Haltung
 der wichtigsten Versuchstiere (nach JUNG).

2. Flow und Perfusionsdruck

Der Perfusionsdruck betrug zu Beginn des Versuches durchschnittlich 12,0 mm Hg, am Ende 21,5 mm Hg. Synchron mit dem Ansteigen des Perfusionsdruckes wurde der Flow schlechter; er betrug zu Anfang des Versuches im Durchschnitt 85 ml pro Minute, am Ende 65 ml pro Minute.

3. Temperaturmessungen

Die durchschnittliche Körpertemperatur betrug bei lebenden Kaninchen 40,4° C. Nach der Tötung fiel die Körpertemperatur auf durchschnittlich 39° C. ab, wobei keine nennenswerten Differenzen der allgemeinen Körpertemperatur und der intrahepatischen Temperatur bestanden. Auch während des Präparationsaktes fiel die Temperatur nicht nennenswert ab. Als bald nach Einsetzen der Leberspülung fiel die Temperatur der Leber in durchschnittlich vier Minuten um etwa 12° C. unter den Ausgangswert ab, (Abbildung 3) um am Ende der Spülung bei ca. 21° C. zu liegen.

4. Histologische Befunde

A.) Vor der Perfusion

Im Gegensatz zur normalen Leber beobachtete man nach kurzen Ischämiephasen (15 bis 25 Minuten) zahlreiche Fettvakuolen, schollige Veränderungen, sowie eine mehr oder minder grobe Körnung im Zytoplasma der Leberzelle. Nach mittelgradigen Ischämiephasen (30 bis 40 Minuten) nehmen diese Erscheinungen zu; weiterhin kommt es zu einer variablen Porosität der Lebermasse, zu rundzelligem Infiltraten in den Periportalfeldern, sowie zum Auftreten einer Kernhyperchromasie. Nach langen Ischämiezeiten (60 bis 180 Minuten) sind schollige Degenerationen,

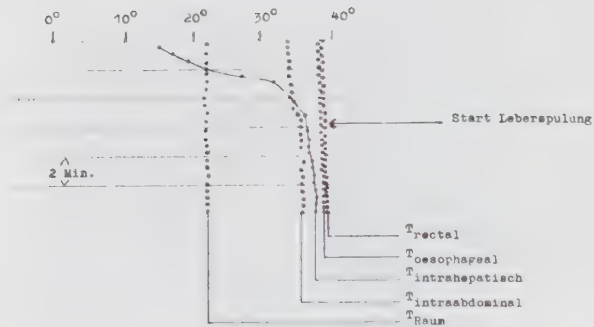


Abb. 3 Temperaturabfall in der Leber während der Spülung (Versuch Nr. 8). Die Originalpunkt-kurve des Registriergerätes ist aus tech-nischen Gründen nicht reproduzierbar (zu geringe Punktdicke). Die Punkte wurden zeichnerisch verstärkt und die intrahepatische Temperatur durch eine bindende Linie hervorge-hoben.

Verdämmungen von Leberzellkernen, vereinzelte Karyolysen und ganz vereinzelt Leberzellnekrosen mit rundzelligen Infiltraten zu erkennen.

3.) Nach der Perfusion

Bei einer Ischämie unter fünf Minuten unterschied sich die Leber in ihrem histologischen Aufbau nicht von einer normalen. Nach kurzen Ischämiephasen (15 bis 25 Minuten) beobachteten wir in etwa die gleichen Veränderungen wie beim nichtperfundierten Organ, wobei teilweise der Eindruck entstand, als ob die Verfettung eine rückläufige Tendenz aufweise. Nach längeren Ischämiewerten (30 bis 40 Minuten) waren mäßige Ödeme der Periportalfelder, zunehmend stärker werdende Kernschrumpfungen und erste Zeichen der Dissoziation des Leberzellverbandes zu beobachten.

Nach langen Ischämiephasen (60 bis 180 Minuten) erkannten wir ausgeprägte Kernschrumpfungen, massive Ödeme der Glissonfelder mit lebhaften rundzelligen und granulozytären Infiltrationen, sowie - besonders nach 120 und 180 Minuten Ischämie - zunehmend kernfreie Leberzellen und vereinzelte Nekroseherde mit Rundzellinfiltrationen. Außerdem in verschiedenen Präparaten hyaline Thromben in den Pfortaderästen.

5. PH - Messungen

Der zu Beginn des Versuches auf 7,39 bis 7,41 eingestellte PH-Wert tendierte stets zum Sauren. Wir maßen Werte bis 7,05, die mit 12 % Natriumbikarbonatlösung anhand von Kontrollmessungen ausgeglichen wurden.

6. Gallefluß und Farbstoffausscheidung

Bei den Kontrollen (Ischämie unter fünf Minuten) kamen Gallefluß und Farbstoffausscheidung nach ca. zehn Minuten in Gang, wobei sich auch die Lagerung über zwei Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$. ohne negativen Einfluß auf die Funktion erwies. Ebenso wie bei den Kontrollen waren Gallefluß und Farbstoffausscheidung auch nach Ischämiephasen zwischen 15 und 20 Minuten völlig intakt. Die ausgeschiedene Gallenmenge lag zwischen 0,6 und 2,6 ml. Nach 25 Minuten Ischämie war in einem Versuch Gallefluß und Farbstoffausscheidung intakt, - im anderen nicht. Nach 30 Minuten Ischämie (vier Versuche) waren beim ersten Versuch Gallefluß und Farbstoffausscheidung nachzuweisen, in den drei anderen nicht. Ebenso konnte nach 35 Minuten Ischämie (zwei Versuche) einmal Gallesekretion und Farbstoffausscheidung beobachtet werden, im anderen Versuch nicht. Nach 40 Minuten Ischämie (vier Versuche) und allen folgenden Versuchen, war weder Gallefluß noch Farbstoffausscheidung zu erkennen.

Erwähnt sei noch, daß auch nach längeren Ischämiephasen sich noch zwischen 0,4 und 1 ml einer trüb-serösen Flüssigkeit aus dem Ductus choledochus entleerten. Diese Flüssigkeit wies jedoch nicht die charakteristisch grüne Färbung der Galle auf; sie ergab vielmehr eine positive Hämoglobreaktion, - im Zentrifugat fanden sich massenhaft Erythrozyten.

7. Laboruntersuchungen

Die Ergebnisse aller Laboruntersuchungen sind in der Tabelle dokumentiert.

Generell ist festzustellen, daß es - unabhängig vom Grade der Leberschädigung - im Laufe der Perfusion zu einem Anstieg der Transaminasen, Phosphatasen, des Harnstoffes und des Bilirubins kommt.

Schon jetzt möchten wir auf die nur grob orientierende Aussagekraft dieser Untersuchungen verweisen und weitere Ausführungen der Diskussion vorbehalten.

Leerversuch	Ischämie Zeit min	Harnstoff mg%		Bilirubin mg%		SGOT mU/ml		SGPT mU/ml		Phosphatase alkalische mU/ml		Phosphatase saure mU/ml	
		vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher
1		8	9	0,1	0,15	1,8	10,6	0,0	2,6	0,0	15,1	0,06	0,13
2		4	4	0,07	0,89	0,0	35	0,0	9,0	18,3	20,1	0,2	0,7
3		29	31	0,16	0,38	6,2	23,2	4,4	17,2	38,5	43,4	3,25	5,72
Kontrollversuch													
1	-5	22	36	0,03	0,05	4,4	97	4,4	53	19,1	33,7	2,56	6,50
2	-5	23	36	0,0	0,7	4,4	75	3,5	18,0	33,7	78	0,45	4,16
Hauptversuch													
1	15	14	25	0,02	0,1	14,4	262	7	26	19,1	19,1	1,04	3,05
2	15	13	29	0,07	0,15	100	1070	-	-	38,5	58,3	1,3	1,82
3	20	11	21	0,04	0,10	277	5360	44	750	28,8	78,9	3,51	11,31
4	20	17	29	0,02	0,40	64	902	18,2	32,4	14,3	38,5	1,17	3,12
5	25	8	21	0,06	0,10	53,6	596	12,5	144	14,3	43,4	4,42	10,01
6	25	12	21	0,03	0,2	83,2	1370	13,5	102	23,9	58,3	3,25	5,13
7	30	7	28	0,06	0,41	18,2	483	8,8	125	9,5	14,3	0,01	1,95
8	30	12	22	0,23	0,31	0,95	18,2	2,6	8,8	9,5	23,9	0,01	2,01
9	30	11	14	0,04	0,22	941	2770	212	536	-	-	-	-
10	30	13	16	0,07	0,09	2120	5180	363	688	28,8	53,3	10,66	22,42
11	35	14	23	0,01	0,15	137	350	28,8	61,8	19,1	33,7	1,43	1,56
12	35	10	20	0,12	0,14	192	1440	53,6	192	19,1	68,5	1,30	4,34
13	40	13	21	0,04	0,11	144	2875	23,3	233	28,8	100	1,1	2,34
14	40	18	28	0,04	0,16	13,4	134	3,5	7,0	28,8	134	2,0	13,0
15	40	13	25	0,14	0,26	22,2	518	12,5	53	19,1	28,8	0,78	2,73
16	40	12	23	0,07	0,23	74,2	5000	26,6	941	14,4	58,3	0,65	10,86
17	60	12	25	0,05	0,17	77,0	21200	37,7	3370	23,9	94,6	1,62	1,62
18	60	11	20	0,01	0,03	8660	18200	-	-	33,7	95	1,3	2,21
19	120	10	17	0,08	0,09	4830	377000	970	1920	28,8	111	1,17	3,51
20	120	5	6	0,0	0,06	112	134	74,2	83,2	14,4	48,4	0,32	2,21
21	180	14	18	0,18	0,35	107	4350	115	440	23,9	143	3,2	10,53
22	180	9	14	0,0	0,42	66,4	4660	106	620	43,4	185	8,64	10,53

D i s k u s s i o n

Die in der Literatur mitgeteilten Angaben über die Ischämie-Toleranz der Leber resultieren aus verschiedenen Untersuchungsmethoden:

1. Untersuchungen nach permanenter oder temporärer Abklemmung der Arteria hepatica propria (10, 16);
2. Untersuchungen nach permanenter oder temporärer Abklemmung der Pfortader respektive Ableitung des Pfortaderblutes (10, 23, 25, 31, 35, 42);
3. Untersuchungen nach temporärer oder permanenter Abklemmung von Arteria hepatica propria und Pfortader (6, 10, 11, 16, 33, 37, 45);
4. Untersuchungen während und nach experimentellen und klinischen Lebertransplantationen, wobei die Leber teils bei intaktem Kreislauf (5, 14, 15, 20, 21, 26, 39), teils nach eingetretenem Herzstillstand (5, 14), entnommen wurde;
5. Untersuchungen am isoliert perfundierten Organ, wobei die Leber bei intaktem Kreislauf (1, 3, 4, 7, 8, 9, 12, 17, 27, 29, 34, 43) oder unmittelbar nach eingetretenem Herzstillstand entnommen wurde (36); - und
6. Untersuchungen an der isoliert perfundierten Leber, die für verschiedene Zeit im Kadaver belassen wurde (44); analog also unseren Versuchsbedingungen.

Das Abklemmen der Arteria hepatica propria über länger als 60 Minuten hinaus soll i m m e r zum Tode führen (16, 33): eine Behauptung, die jedoch bestritten wird, da die Leber durch accesorische namenlose Gefäße versorgt werden kann (11, 37, 38). Nach Ligatur der Arteria hepatica propria treten - je nach Ischämiedauer - reversible bis irreversible Schäden von Teilen oder des gesamten Parenchyms auf, so daß ein irreparabler Totalschaden des Organs entstehen kann (10, 33). Wie die Untersuchungen ZIMMERMANN'S (45)

zeigen, kann der Leber eine totale Ischämie von ca. 20 Minuten bis zum Auftreten reversibler Schädigungen und von 25 bis 30 Minuten bis zum Auftritt irreversibler Schädigungen zugemutet werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die Arbeitsgruppen um ABOUNA, BOECKL, CALNE, CARROL, CHRZANOWSKA, DAGRADI, DRAPANAS, DUCHINOVA, EISEMAN, FOUKALSRUD, HÜRING, KESTENS, LEE, MARZOLI, OTTE, SEN, SWENSON, SCHLEIFER, STARZL, TAIT und WATTS.

Hiervon unterschieden sind die Ergebnisse nach Unterbindung bzw. Ableitung der Pfortader allein: hierbei kommt es zu einer Leberatrophie; - und zwar sowohl nach der einfachen portocavalen Anastomose (23, 31, 35, 42), als auch nach partieller wie totaler Transposition von Cava und Pfortader (23, 25), - also nach Wiederherstellung der ursprünglichen Flow-Verhältnisse. Man könnte daraus den Schluß ziehen, daß es sich um eine Inaktivitätsatrophie der Leber handelt, da sie zwar mit dem annähernd normalen Blutvolumen nicht aber mit nahrungsstoffreichem Blut aus dem Eingangsgebiet des Intestinaltraktes versorgt wird und somit nicht im gleichen Maße wie sonst ihre Laboratoriumsfunktion erfüllen kann (Abbildung Nr. 4).

Auf Grund dessen kann also festgestellt werden, daß der ischämisch geschädigten, in situ belassenen Leber eine Ischämiephase von 20 bis 25 Minuten zugemutet werden kann, wobei aber die Frage offen bleibt, ob die Leber nicht doch noch von einem unerkannten arteriellen Gefäß versorgt wurde, bzw. inwieweit der, wenn auch geringe O_2 -Gehalt des Pfortaderblutes zur Sauerstoffversorgung des Organs beigetragen hat.

Andererseits ist diesen Untersuchungen zu entnehmen, daß die körperlwarne, nicht durchblutete Leber den Akt der Transplantation, - für den selbst der Geübte mindestens 45 Minuten benötigt (5) - nicht tolerieren würde. Um während dieser Phase eine ischämische Schädigung der Leber zu vermeiden, muß man also entweder die Temperatur der Leber

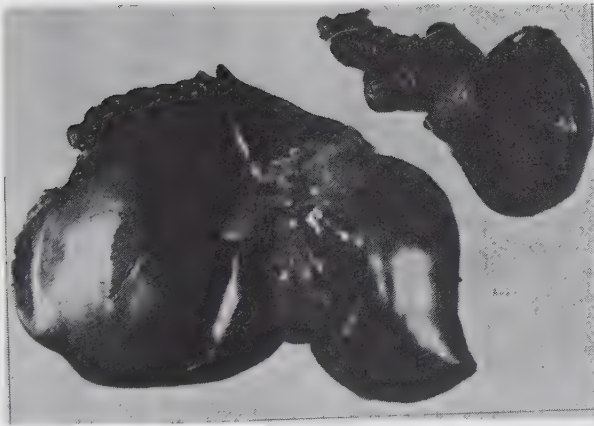


Abb. 4 Leberatrophie nach partieller Transposition von Cava und Pfortader.
Aus : The effect of partial portocaval transposition on the canine liver (nach F. L. MARCHIORO)

senken (hypotherme Spülung) (5, 14, 15, 21, 26, 39, 43, 44) oder aber sie während der Transplantation mit einer Herz-Lungen-Maschine künstlich durchströmen (34), wobei das erstgenannte Verfahren ohne Zweifel das einfachere ist und von den meisten Autoren bevorzugt wird (5, 14, 21, 26, 39, 43).

Das Anliegen unserer Untersuchungen war nicht, uns mit den speziellen Problemen der Lebertransplantationen zu befassen. Wir nahmen zum Ausgangspunkt unserer experimentellen Arbeit die bereits nachgewiesene Tatsache, daß Lebern, die vor der hypothermen Spülung einer Ischämiephase von nicht mehr als 15 Minuten unterworfen waren (5, 39), erfolgreich transplantiert werden konnten. Da diese Lebern mit Sicherheit (Entnahme aus dem Körper) einer totalen Ischämie unterworfen waren, erscheint zumindest die Zeitspanne von 15 Minuten als zumutbare Ischämiegrenze bewiesen, womit jedoch nichts über die obere Grenze der Ischämie-Toleranz ausgesagt ist.

Wir sind uns darüber im klaren, daß eine wirklich exakte Angabe über die Ischämie-Toleranz der Leber nur nach Transplantation bzw. Reimplantation des Organs gemacht werden kann (21). Die Transplantation der Leber ist beim kleinen Laboratoriumstier zwar möglich, jedoch bedarf es dazu der Kenntnisse eines erfahrenen Mikro-Chirurgen - Fähigkeiten also, die bei uns nicht vorausgesetzt werden konnten.

Dagegen gilt die Perfusion der isolierten Leber als anerkanntes, wenn auch nicht widersprochenes (30) Verfahren zur - zumindest vorübergehenden - Beurteilung ihrer erhaltenen Funktion (1, 3, 4, 7, 8, 9, 12, 17, 27, 29, 41, 43).

Dies wird bewiesen durch physiologische und chemische Untersuchungen am isoliert-perfundierten Organ (1, 3, 4, 7, 17, 19, 29) sowie durch den erfolgreichen Einsatz extra-korporaler Zusatzlebern als Clearance-Organ beim akuten Leberversagen (12, 17, 43).

Allgemein wird angenommen, daß die isoliert mit sauerstoffreichem Blut perfundierte Leber über mindestens drei Stunden hinweg ihre Funktion annähernd wie in situ aufrechterhält (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 17, 27, 29, 34, 36, 38, 41, 43). Mit zwei Stunden Perfusionszeit lagen wir somit mit Sicherheit in einem Bereich, in dem die Leber unter den Bedingungen der isolierten Perfusion gut funktioniert.

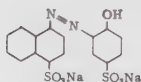
Da die Perfusion der Leber über die Pfortader allein als ausreichend gilt (7, 8, 9, 12, 41), dürfen wir auch annehmen, Fehlergebnisse bei dieser von uns erwähnten Versuchsanordnung weitgehend ausgeschlossen zu haben.

Die rasche Abkühlung der Leber nach Beginn der hypothermen Spülung berechtigt zu der Annahme, daß die im Kadaverorgan noch ablaufenden Stoffwechselvorgänge binnen zwei bis drei Minuten so stark gedrosselt wurden, daß die von uns angegebenen Ischämiephasen einer nicht größeren Fehlerbreite als diesem Betrag unterliegen.

Zunächst konnten wir in den Kontrollversuchen (Ischämiezeiten unter fünf Minuten) die Ergebnisse anderer Autoren bestätigen, - nämlich, daß die normotherm perfundierte Leber über zwei Stunden hin einwandfrei funktioniert, bzw. die Hypothermie allein (Perfusion zwei Stunden im Eisschrank gelagerter Lebern) ohne Einfluß auf die Leberfunktion ist (38, 44), wobei wir als Hauptkriterium den Nachweis des erhaltenen Galleflusses sowie der Farbstoff-Clearance ansehen.

Diese Kriterien werden auch von anderen Autoren als ausreichender Beweis für das Funktionieren der Leber betrachtet, während das Versiegen des Galleflusses und der Farbstoffausscheidung den funktionellen Tod der Leber beweist. (2, 4, 12, 19, 27, 38).

Wir benutzten als Clearance-Farbstoff Azorubin-S,



Azorubin-S

eine Substanz, die von ihren Entdeckern TADA und NAKASHIMA (40) als der am besten und vollständigsten von der Leber ausgeschiedene Farbstoff bezeichnet wird und gegenüber dem Bromsulphthalein den Vorzug hat, direkt in der Galleflüssigkeit sichtbar zu werden.

VAN WYK (44), mit dessen Versuchsergebnissen wir glauben, die unsrigen am ehesten vergleichen zu dürfen, gibt als oberste Grenze der Ischämie-Toleranz der Kadaverleber die Zeit von 30 Minuten an, wobei er seine Ergebnisse teils auf Gallefluß und Farbstoffausscheidung, teils auf laborchemische Untersuchungen stützt. Wir überprüften diese kritische Phase in vier Versuchen. In der Arbeit VAN WYKs wird nichts näheres über die Beschaffenheit der Galle nach längeren Ischämiephasen mitgeteilt.

Wir selbst konnten aber feststellen, daß die Flüssigkeit, die sich nach längeren Ischämiephasen aus dem Choledochus entleert, stark erythrozyten- und hämoglobinhaltig ist, so daß wir sie als einfaches Diffusionsprodukt betrachten, da wir in der Galle funktionierender Lebern nie Hämoglobin oder Erythrozyten nachweisen konnten. Wir wollen jedoch nicht bestreiten, daß es sich bei den VAN WYKschen Untersuchungen durchaus um echte Galle gehandelt haben kann: auch bei unseren Experimenten konnten einmal nach 30 und einmal nach 35 Minuten Ischämiedauer noch eine deutliche Galle- und Farbstoffausscheidung beobachtet werden. Wir schließen hieraus, daß die Vulnerabilität der Leber gegenüber Sauerstoffmangel unterschiedlich ist.

In den von uns angestellten Laboruntersuchungen ließ sich keine Beziehung von Transaminasenanstieg und Phosphataseausscheidung zur Ischämiedauer feststellen; ein Bezug zur Galleausscheidung und deren Quantität besteht ebenfalls nicht. Den Grund hierfür sehen wir in der nicht gegebenen

Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse aufgrund

1. der unterschiedlichen Vulnerabilität der Leber;
2. der - versuchsanordnungsbedingten - nie gleichen Blutverdünnung;
3. der unterschiedlichen Traumatisierung des Blutes durch die mehr oder weniger occlusiv eingestellte Pumpe (in den Kontrollversuchen konnte speziell ein Anstieg der Transaminasen nachgewiesen werden, wenn auch nicht so stark wie beim Versuch mit angeschlossener Leber) und
4. der mehr oder minder guten Durchblutung der jeweiligen Lebern.

Die ermittelten Bilirubin-Werte werden in unseren Ausführungen nicht berücksichtigt, da sie sowohl vor als auch nach der Perfusion unter 1 mg % und somit innerhalb der Meßfehlerbreite liegen.

Auffallend ist, daß auch nach den längeren Ischämie-Phasen noch ein Anstieg des Harnstoffs zu beobachten war. Zwar zeigten die Absolutwerte der Harnstoffproduktion mit zunehmender Ischämiedauer eine abfallende Tendenz, jedoch war selbst nach 180 Minuten Ischämie noch ein Anstieg des Endwertes über den Ausgangswert zu verzeichnen. Das könnte etwa damit erklärt werden, daß die Harnstoffsynthese eine der primitivsten und zuletzt erlöschenden Funktionen der Leber ist (38), so daß also von der erhaltenen Harnstoffproduktion nicht unbedingt auf eine insgesamt funktionstüchtige Leber geschlossen werden kann.

Ähnlich wie bei den Laboruntersuchungen ist auch ein Vergleich zwischen den histologischen und funktionellen Befunden kaum möglich. Von den wenigen beobachteten Nekrosen abgesehen, wären alle mikroskopisch beobachteten Veränderungen nach den Maßstäben der allgemeinen pathologischen Anatomie als potentiell reversible Frühveränderungen aufzufassen. Hauptsächlich dürfte das auffallend geringe Maß

der morphologisch nachgewiesenen Schäden darauf zurückzuführen sein, daß die für die Nekrophanerose benötigte Zeit noch nicht überschritten war (38).

Als möglicherweise ebenfalls reversibel dürfen die beobachteten hyalinen Thromben betrachtet werden, die als Ausdruck einer Verbrauchskoagulopathie bei der isolierten Leberperfusion auch nach Lebertransplantation beschrieben sind (1, 20, 38).

Diese Thromben können verantwortlich gemacht werden für die makroskopisch zu beobachtenden Infarktzone an der Leberoberfläche, sowie - neben dem interstitiellen Ödem - für die Verschlechterung des Flows und die Erhöhung des Perfusionsdruckes gegen Ende der Perfusion. Die Verlegung der Strombahnen wird bestätigt durch den Vergleich der Kontrastmittel-Röntgenogramme einer nicht perfundierten und einer perfundierten Leber: bei der ersteren (Abbildung 5) ist eine deutliche Anfärbung der feineren Äste der Pfortaderverzweigungen zu erkennen, bei der letzteren sieht man fast keine "Parenchymanfärbung" mehr, sondern fast nur noch rarifizierte, größere Pfortaderäste (Abbildung 6).

Beim Literaturstudium fiel uns auf, daß bei isolierten Leberperfusionsen auf histologische Untersuchungen wenig oder gar kein Wert gelegt, sondern vielmehr die Beobachtung des funktionellen Verhaltens in den Vordergrund gestellt wurde. In diesem Zusammenhang wurde wiederholt auf die Verschiebung des PHs zum Sauren (13) und die damit verbundene Reduzierung der Galleproduktion hingewiesen. Aufgrund der Kenntnis dieser Tatsache haben wir die Korrektur des PH-Wertes stets sorgfältig beachtet. Aus diesem Grund und wegen der Kürze der Perfusionszeit (zwei Stunden) sind uns PH-verschiebungsbedingte Änderungen in der Galleproduktion nicht aufgefallen.



Abb. 5 Kontrastmittelröntgenogramm einer nicht perfundierten Leber



Abb. 6 Kontrastmittelröntgenogramm einer perfundierten Leber

Vergleicht man zusammenfassend unsere Befunde mit denen anderer Autoren - unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Ergebnisse nach unterschiedlichen Techniken und an den Lebern verschiedene Tierspezies erhoben wurden - so kommt man zu dem Schluß, daß trotz der unterschiedlich streng angelegten Maßstäbe hinsichtlich der erhaltenen Funktion der Leber dem Organ eine absolute Ischämie von 15 bis 20 Minuten mit Sicherheit zumutbar erscheint.

Da es innerhalb dieser Zeit stets möglich sein dürfte, auch nach eingetretenem Kreislaufstillstand eine hypotherme Durchströmung einer für Transplantationszwecke vorgesehenen Leber einzuleiten (5, 36) dürfen wir unseren Beitrag als Bestätigung für die Tatsache betrachten, daß Leichenlebern zur erfolgreichen Lebertransplantation herangezogen werden können.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Kaninchenlebern wurden nach Erzeugung eines anoxischen Herzstillstandes und der Belassung im Kadaver Ischämie-Phasen von 15 bis 180 Minuten unterworfen. Die Funktion derart geschädigter Lebern wurde mittels isolierter extrakorporaler Perfusion des Organs geprüft. Als Hauptkriterien der erhaltenen Funktion dienten der Nachweis des erhaltenen Galleflusses und der Farbstoff-Clearance. In Übereinstimmung mit einschlägigen Literaturangaben wurde festgestellt, daß der Leber nach eingetretenem Herzstillstand eine körperwarme Ischämie-Phase von 15 bis 20 Minuten zugemutet werden kann.

Die Versuchsergebnisse werden diskutiert, und es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, daß Leichenlebern für klinische Transplantationszwecke herangezogen werden können, wenn sie einer körperwarmen Ischämie-Phase von nicht mehr als 20 Minuten unterworfen waren.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

1. ABOUNA, G.M. Pig liver perfusion with human blood: The effect of preparing and flushing the liver with various balanced solutions on its subsequent viability and function. Brit. J. Surg. 55, 761-768 (1968)

- ABOUNA, G.M., Trans-hepatic vascular resistance
T. ASHCROFT and during prolonged isolated liver
J.R. YOUNG perfusions.
Brit. J. Surg. 56, 921-925 (1969)

2. BAUMUNG, H., Untersuchungen über die Gallere-
M. PETERLIK und sektion der isolierten Rattenleber:
W. VORMITTAG I. Zusammensetzung der Galle in Ab-
hängigkeit von Perfusionsmedium.
Acta-hepato-splanch. (Stuttg.) 15,
306-315 (1968)

3. BOECKL, O., E.HELL, Die Funktionsfähigkeit von Schweine-
G. ZIMMERMANN und nelebern bei Perfusion mit Men-
H. SCHROLL schenblut.
Wien klin. Wschr. 79, 17-19 (1967)

4. BRAUER, R.W., Isolated rat liver preparation.
R.L. PESSOTTI and Bile production and other basic
P. PIZZOLATO properties.
Proc. Soc. exp. Biol (N.Y.)
78, 174-181 (1951)

5. CALNE, R.Y., A technique of orthotopic liver
D.E. YOFFA, transplantation in the pig.
H.J.O. WHITE and Brit. J. Surg. 55, 203-206 (1968)
R.R. MAGUM

- CALNE, R.Y. and Liver transplantation in man-I,
R. WILLIAMS observations on technique and or-
ganization in five cases.
Brit. Med. J. 4, 535-540 (1968)

6. CARROL, R. Temporary hepatic ischaemia in the rabbit.
J. Path. and Bact. 85, 67-75 (1963)
7. CHRZANOWSKA, K. et V. FRESNEDA Recherches sur l'assistance temporaire hépatique chez le chien. II: Les conditions hémodynamiques de la perfusion.
Lyon chir. 64, 615-623 (1968)
8. DAGRADI, A., V. PUCHETTI und S. RADIN Experimentelle und klinische Verwendung von isolierten Perfusionen im extracorporalen Kreislauf.
Bull. Soc. int. Chir. 27, 172-176 (1968)
9. DRAPANAS, T., R. ZEMEL and J.O. VANG Hemodynamics of the isolated perfused pig liver: Metabolism according to routes of perfusion and rates of flow.
Ann. Surg. 164, 522-537 (1966)
10. DUCHINOVA, S.J. Über temporäre Abklemmung des Ligamentum hepato-duodenale für blutlose Operationen an der Leber.
Zentralorg. ges. Chir. 35, 581-582 (1925)
11. DÜX, A. und M. REIFFERSCHIED Beitrag zur arteriellen Leberdurchblutung nach Unterbindung eines Leberarterienastes.
Bruns.Beitr.klin.Chir. 216, 1-12 (1968)
12. EISEMAN, B., P. KNIPE, H.A.McCOLL and N.J.ORLOFF Isolated liver perfusion for reducing blood ammonia.
Arch. Surg. 83, 356-363 (1961)

- EISEMAN, B.,
O.S. LIEB and
P. RAFFUCCI
Heterologous liver perfusion in
treatment of hepatic failure.
Ann. Surg. 162, 329-345 (1965)
- EISEMAN, B.,
J. VAN WYK and
W.O. GRIFFEN, jr.
Methods for extracorporeal hepatic
assist.
Surg. Gynec. Obstet. 123, 522-530
(1966)
13. FERRARIS, R.G.,
G. GEORGACAPULO,
G. MOTTO,
S. GUERRINI
Allievi anatomicopatologici,
istologici ed istochimici in fegati
perfusi con sangue eterologo.
Min. Chir. 22, 233-254 (1967)
14. FOUKALSRUD, E.W.,
H. ONO, O.A. SHAFER
and W.P. LONGUIE jr.
Orthotopic canine liver homotrans-
plantation without vena caval
interruption.
Surg. Gynec. Obstet. 125, 319-327
(1967)
- FOUKALSRUD, E.W.,
W.L. JOSEPH and
J. TOCORNAL
Allogenic canine liver transplan-
tation with cadaver donors.
Surgery 62, 333-339 (1967)
- FOUKALSRUD, E.W.
Orthotopic liver allotransplantation
using an internal vascular shunt.
Surg. Gynec. Obstet. 127, 1051-1058
(1968)
15. GOODNICH, E.O. jr.,
H.F. WELCH,
J.A. FLECK,
T.S. BEECHER and
C.S. WELCH
Homotransplantation of the canine
liver.
Surgery 39, 244 - 251 (1956)
16. HABERER, H.
Experimentelle Unterbindung der
Leberarterie.
Arch. klin. Chir. 78, 557-586
(1905)

17. HÜRING, R., Die Behandlung des Leberkoras mit
J. WALDSCHMIDT, Hilfe der heterologen Leberper-
fusion.
H.BREHME, H.KINDLER, fusion.
J.ECKART, S.DRESSLER, Vortrag 86. Tagung der Deutschen
H.KOTLORZ, H.G.KÜHN, Gesellschaft für Chirurgie,
A. de PENNA PEREZ und München, 1969
L.C. TUNG
18. JÜTT, R. Grundlagen für die Zucht und
Haltung der wichtigsten Versuchs-
tiere.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
1962
19. KASCHNITZ, R., Zur Beteiligung der Leber an der
J. PASCH und Bildung alkalischer Serumphospho-
E. REIBEL tasen.
Z.ges.exp.Med. 149, 145-151 (1969)
20. VON KAULLA, G., Changes in blood coagulation.
H.KAYE, E.von KAULLA, Arch. Surg. 92, 71 - 79, (1966)
T.L. SCHULTZ and
T.L. SCHULTZ
21. JEFFERSON, R.T. and Perfusion and replacement of the
J.V. McDERMOTT, jr. canine liver.
Surgery 50, 196-206, (1961)
22. LEM, C. and Liver transplantation in the rat.
T.S. DOLINGTON Surg. Forum 17, 220-222 (1966)
23. LORENZ, D. Struktur- und Funktionsveränderun-
gen der Leber nach Ableitung des
Pfortaderblutes.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 316,
490-495 (1966)

24. HALLET-GUY, P., Documents expérimentaux sur la
J. MICHOUlier, transplantation supplétive du foie
L. BERNARD et en régime portal.
I.C. INBERT Lyon chir. 62, 481-513 (1966)

25. MARCHIORO, T.L., The effect of partial portocaval
K.A. PORTER, transposition on the canine liver.
B.J. BROWNS, J.E. OTTE Surgery 61, 723-732 (1967)
and T.E. STARZL

26. MARZOLI, G.P., G. SERIO Experimentelle Lebertransplantation-
P. FUSAROLI, A. BANO nen.
und L. PINTER Bull. Soc. Int. Chir. 28, 135-140
(1969)

27. MEIERS, H.G., Zur Methode der Perfusion isolier-
J. FLAMMANN, ter Rattenlebern.
G. ALBAUM und Biochem. Z. 374, 514-523 (1966)
W. STAIB

28. MIKAELOFF, PH., Transplantation hépatique chez le
R. LEVRAT, P. NESMOZ, rat.
J.-P. RASSAT, Presse Med. 76, 1521-1522 (1968)
M. PHILIPPE,
L.-M. DUBERNARD,
A. RAMEAU et A. BEL

29. MILLER, L.L., The dominant role of the liver in
G.G. BLY, M.L. WATSON plasma protein synthesis.
and W.F. BALE J. exp. Med. 94, 431-453 (1951)

- MILLER, L.L. Protein and amino acid metabolism
studies with the isolated per-
fused rat liver.
Nutrit. Rev. 17, 225-228 (1959)

30. OTTE, J.-B.,
T.-L. MARCHIORO et
T.-E. STARZL
Progrès et perspectives en trans-
plantation rénale et hépatique.
Annal. Chir. 20, 1423-1440 (1967)
31. OUDEA, P. et
H. BISMUTH
L'anastomose porto-cave
expérimentale chez le rat normal.
Etude des lésions hépatique par
la microscopie électromique.
Path.-Biol. 13, 288-296 (1955)
32. PRICE, J.B.,
A.B. VOORHEES and
R.C. BRITTON
The role of portal blood in
regeneration and function of
completely revascularised partial
hepatic autografts.
Surgery 62, 195-203 (1967)
33. RAFFUCCI, F.L.
and O.H.WANGENSTEEN
Tolerance of dogs to occlusion of
entire afferent vascular inflow
to the liver.
Surg. Forum 1, 191-195 (1950)
- RAFFUCCI, F.L.
The effects of temporary occlusion
of the afferent hepatic circulation
in dogs.
Surgery 33, 342-351 (1953)
34. RUFFO, A.,
P. ROSSOTTO et
G. MOTTA
La transplantation de foie
oxygéné en circulation extra-
corporelle.
Bull. Soc. Int. Chir. 28, 129-134
(1969)
- RUFFO, A.
Die Perfusion der Leber.
Vortrag 25. Tagung Dtsch. Ges. f.
Verdauungs- und Stoffwechsel-
krankheiten, Homburg/Saar (1969)

35. SEIRO, V., M.TURUNEN, Observations on the ligation of
and L. ANTIO the portal vein in dog.
Acta Chir. Scand. 125, 81-90
(1963)
36. SEN, O.K., Experiences in canine and human
G.B. PARULKAR, liver perfusions: An experimental
R.A. BHALERAO, study.
A.B. SAMSI, C.V.PATEL, Ind. J. Med. Res. 53, 1203-1216
B.K. SHAH and (1965)
S.G. KINARE

SEN, O.K., Use of isolated perfused cadaveric
R.A. BHALERAO, G.P. livers in the management of
PARULKAR, A.B.SAMSI, hepatic failure.
B.K. SHAH, S.G.KINARE Surgery 59, 774-781 (1966)
37. SWENSON, O., L.JRANA, Immediate and long-term effects
T. INOWIE and of acute hepatic ischemia.
W.L. DONNELLAN Arch. Surg. 95, 451-463 (1961)
38. SCHLEIFER, D. Thalamonal - ein vorteilhaftes
Mittel zur Betäubung kleiner
Laboratoriumstiere.
Klin. Wschr. 45, 887 (1967)

SCHLEIFER, D. Eine einfache Herz-Lungenmaschine
zur Perfusion kleiner Laboratoriums-
tiere und zwar Organperfusion.
Chirurg 38, 477-480 (1967)

SCHLEIFER, D. Experimentelle Untersuchungen zur
Morphologie und Funktion der
isolierten mit autologem und
heterologem Blut perfundierten Le-
ber unter besonderer Berücksichti-
gung der Reinigung des Blutes von
Ikteruskranken.
Langenbecks Arch. Chir. 324, 143-
153 (1969)

- SCHLEIFER, D.,
H. L'ALLEMAND,
F.X. SAILER,
W. VOLKMANN und
G. SKIBBE
Extracorporale Leberassistenz.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 325,
1110-1113 (1969)
- SCHLEIFER, D.,
A. BIKFALVI,
H.J. SAUER
Experimentelle Untersuchungen zur
Ischämietoleranz der Leber. Studie
am isoliert perfundierten Organ.
Vortrag gehalten auf der 25. Ta-
gung der Deutschen Gesellschaft
für Verdauungs- und Stoffwechsel-
krankheiten. Homburg/Saar 1969
39. STARZL, T.E.,
G.W. BUTZ, jr.
D.R. BROCK,
J.T. LINNAN and
W.T. MOSS
Canine liver homotransplants
Arch. Surg. 85, 460-464 (1962)
- STARZL, T.E.,
T.L. MARCHIORO,
K.N. VON KANULLA,
G. HERMANN,
R.S. BRITTAİN and
W.R. WADDELL
Homotransplantation of the liver
in humans.
Surg. Gynec. Obstet. 117, 659-
676 (1963)
40. TADA, Y., and
K. NAKASHIMA
A new dye for test of liver and
biliary tract function with
especial reference to its clinical
use.
J.Amer. med. Ass. 83, 1292-1296
(1924)
41. TAIT, J.B. and
B. EISEMAN
Perfusion dynamics for extra-
corporeal hepatic assist.
Arch. Surg. 93, 131-141 (1966)

42. TRETBAR, L.L.,
E.G. BEVEN and
R. E. HERIANN
The effects of portacaval shunt
and portal flow occlusion on
canine anxiiliary liver homotrans-
plants.
Surgery 61, 733-738 (1967)

43. WATTS, J.MCK.,
M.C.DOUGLAS,
H.A.F. DUDLEY, F.W.
GURR and J.A.OWEN
Heterologous liver perfusion in
acute hepatic failure.
Brit.med.J. 341-345 (1967)

44. VAN WYK, J.,
D.S. LIEM,
B. EISEMAN
Function of cadaver liver.
Surgery 58, 120-128 (1965)

- VAN WYK, J., I.TAIT,
and B. EISEMAN
Function of livers left for
graded periods within the cadaver.
Surgery 58, 374-380 (1965)

- VAN WYK, J. and
B. EISEMAN
Cold preservation of excised
asanguineous livers.
Gastroenterology 51, 207-212 (1966)

45. ZIMMERMANN, H.
Histochemische und blutchemische
Untersuchungen an der Kaninchen-
leber nach temporärer Ischämie.
Beitr.path.Anat. 138, 209-222
(1966)

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Privat-Dozent Dr. A. Bikfalvi.

Meinen besonderen Dank möchte ich dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Gießen, Herrn Professor Dr. Vosschulte aussprechen, der es mir ermöglichte, in seiner Klinik die vorliegenden Untersuchungen durchzuführen.

Ebenso danke ich Herrn Privat-Dozent Dr. Noeske, Oberarzt des pathologisch-anatomischen Instituts der Universität Gießen, der bei der Auswertung der histologischen Präparate behilflich war und Herrn Dr. D. Schleifer für die Anleitung bei der Durchführung der Experimente.

Lebenslauf

Am 14. Januar 1940 wurde ich in Treysa geboren.
Nach Besuch der Volksschule in Treysa und des Landgraf-Ludwig-Gymnasiums in Gießen begann ich 1960 nach bestandenen Abitur an der Justus Liebig-Universität das Medizinstudium, das ich 1966 mit dem Staatsexamen dort auch beendete.

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich an Krankenhäusern in Biedenkopf, Murnau /Obb. und Hagen-Boele, wo ich 1968 die Approbation erhielt.
Seitdem befinde ich mich in der chirurgischen Facharztausbildung im Kreiskrankenhaus Gießen in Lich, einem akademischen Lehrkrankenhaus, bei Herrn Chefarzt Privat-Dozent Dr. A. Bikfalvi.

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/ Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641-77449